

(Aus dem Pathologischen Institut der Rijksuniversiteit Utrecht, Holland
[Direktor: Prof. P. Nieuwenhuijse].)

Ein experimenteller Beitrag zur Pathogenese der Bronchiektasen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Zürich

vorgelegt von

Willi Wiesmann

von Müllheim (Thurgau)

Genehmigt auf Antrag von Prof. H. v. Meyenburg



19

53

VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Meinen lieben Eltern gewidmet

Sonderdruck aus «Schweiz. Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und
Bakteriologie» Vol. 16, No. 1 (1953)

Einleitung.

Seit der Entdeckung der Bronchiektasen im Beginn des letzten Jahrhunderts hat das Problem ihrer Entstehungsweise immer wieder die Gemüter beschäftigt. Ohne auf eine umfassende historische Entwicklung eingehen zu wollen, möchte ich doch die verschiedenen Theorien nacheinander kurz schildern; denn sie geben am besten Einsicht in die Komplexität der Frage.

Die zwei großen Gruppen sind die kongenitalen und die erworbenen Br'ekt. Der ersten wird besonders durch die deutschsprachige Schule große Beachtung geschenkt, ohne daß sie die Existenz der erworbenen verneint (*Neyes, Kartagener, Dey*). Dabei spielt die Kombination mit andern Mißbildungen, wie sie *Kartagener* beschrieben hat, eine große Rolle und ist ein deutlicher Hinweis in Fällen, wo man rein morphologisch nicht mehr weiterkommt. Die angelsächsische Literatur dagegen steht den angeborenen Bronchuserweiterungen sehr skeptisch gegenüber. Da wir uns in der folgenden Abhandlung nur mit erworbenen Br'ekt. beschäftigen, wollen wir diese interessante Kontroverse nicht weiter verfolgen.

Die Entstehungsweise der während des extrauterinen Lebens auftretenden Br'ekt. ist schon umstritten genug.

Die einen Autoren, worunter auch der Entdecker der Krankheit, *Laënnec*, nehmen einen erhöhten Intra-bronchialdruck durch Sekret an, andere durch Husten. Dabei spielt die Entzündung als wandschwächendes Moment eine große Rolle. Nach einer andern Meinung ist nicht so sehr das Husten für die Erweiterung der Luftwege verantwortlich — es wurde nachgewiesen, daß der

Eingegangen: 22. 8. 1952.

intrabronchiale Druck bei Husten nicht steigt —, sondern die tiefe Inspiration, die dem Husten vorangeht. Daß die Einatmung die Bronchi erweitert, ist röntgenologisch und bronchoskopisch nachgewiesen (*Huizinga, Chevalier Jackson*).

Ein ganz anderer Mechanismus ist der Zug an den Bronchi durch fibröse Retraktion des Parenchyms nach einer Entzündung (*Corrigan*). Nach *Biermer* sind dafür Pleuraverwachsungen nötig, um dem sich zusammenziehenden Bindegewebe einen Haltepunkt zu geben. Diese Theorie wird aber von vielen Seiten bestritten, da Pleuraverwachsungen bei Bronchiektasen durchaus nicht die Regel sind und man sich die konzentrische Erweiterung auf diese mechanische Weise nicht erklären kann.

Gewisse Autoren (*Warner, Andrus*) verweisen auf den Einfluß der Atelektase als Ursache der Br'ekt. *Andrus* ist den physikalischen Kräften nachgegangen, die bei Atelektase in der Lunge auftreten. Er zeigt, daß der Zwerchfellhochstand und die Mediastinumdeviation nicht genügen, um die dilatatorischen Momente zu kompensieren. Er weist aber auch auf die Notwendigkeit einer Bronchialwandentzündung hin. *Weinberg* kommt an Hand seiner tierexperimentellen Untersuchung zum gleichen Schluß. Diese These wird aber von anderer Seite (*Tannenberg und Pinner*) sehr angefochten; denn diese Autoren haben bei Atelektase kollabierte Bronchi gefunden und außerdem durch einen Pneumothorax, der die bei Atelektase auftretenden Kräfte aufhebt, die Bildung von durch unvollständige Bronchusobstruktion erweckten Br'ekt. nicht verhindern können.

Es ist schon lange bekannt, daß Bronchusstenosen, sei es durch Fremdkörper, tuberkulöse Drüsen oder Tumoren, häufig distal davon zu Bronchuserweiterungen führen. Doch selbst über diesen Punkt konnte bis jetzt keine Einigkeit der Auffassung erzielt werden. Für die einen liegt das Hauptgewicht in der Behinderung der Ausatmung (Ventilstenose) (*Goumoens*), für andere in der Behinderung der Sekretabfuhr (*Tannenberg und Pinner*), wieder andere sehen darin die Ursache der Atelektase (*Warner*). *Reynaud* fand die Stenose distal der Bronchuserweiterung. Auch *Fleischner* schreibt die Entstehung der Br'ekt. einer Verstopfung der kleinen Bronchi durch Sekret zu, wobei dann die nächstfolgende größere Bronchusordnung durch die entstehende Atelektase dilatiert wird. Seiner Ansicht nach entstehen die Br'ekt. durch ungenügende Atmung, die durch schlechte Sekretabfuhr zu Atelektase prädispo-

niert. *Duprez* macht eine ähnliche Feststellung, nur findet er distal der obliterierten Bronchiolen lufthaltiges Parenchym. Dies erklärt er mit *Churchill* durch eine kollaterale Ventilation.

Die Rolle der Entzündung in der Pathogenese der Br'ekt. wird auch verschieden beurteilt. Die meisten Autoren nehmen sie zusammen mit einem andern Faktor (Zug oder Druck) als integrierend an. *Erb* vertritt sogar den Standpunkt, daß die sogenannte Ektasie nichts anderes ist als eine ulcerierende Bronchitis, wobei die Bronchi durch Substanzverlust weit werden. Dieser Auffassung wird allerdings wenig Folge geleistet, fällt doch gerade die Persistenz des Ciliarepithels in den Br'ekt. auf. *Fiorini* verengte bei Hunden von außen her via Thorakotomie einen Hauptbronchus. Er erhielt distal der Stenose Br'ekt. ohne irgendwelche Entzündung. Auch aus der menschlichen Pathologie sind solche Beispiele bekannt (*Orth, Hoffmann, Robinson*).

Delarue vertritt die interessante Hypothese, daß die Br'ekt. eine Folge sind eines Axonreflexes, ausgehend von einem Reizzustand, z. B. durch einen Fremdkörper, und daß nicht nur der betreffende Bronchus, sondern auch dessen Gefäße, tributäres Parenchym und Pleura in Mitleidenschaft gezogen werden.

Schließlich sei noch auf eine Theorie verwiesen, die *Thirolaix* und *Debré* geäußert haben. Sie konnten bei Ratten Br'ekt. hervorrufen durch intraperitoneale Injektion von nicht pyogenen Keimen. Ihrer Meinung nach kommen sie zustande durch eine chronische Entzündung, deren Erreger auf dem Lymphweg oder via Aa. bronchiales in die Luftwege gelangen.

Eigene Versuche.

Wir wählten als Versuchstier die weiße Ratte. Aus der Literatur (*Passey, Leese, Knox, Cruickshank*) ist bekannt, daß bei Laboratoriumsratten spontan Br'ekt. auftreten können. Es schien uns deshalb — unter Vorbehalt genauer Kontrolle an einer Reihe unbehandelter Tiere — günstig, mit Ratten zu arbeiten. Wir haben in unsern Versuchen kein einziges Mal Br'ekt. getroffen, die nicht mit dem eingebrachten Fremdkörper in Zusammenhang standen; und vor allem entsprechen die erhaltenen Br'ekt. in keiner Weise der Beschreibung der spontanen Bronchuserweiterungen.

Bei einer ersten Reihe von Tieren wurde unter sterilen Bedingungen durch Tracheotomie ein metallener Fremdkörper von 1,8—2 mm Durchmesser eingebracht, der mit nach hinten strah-

lenden Drähtchen versehen war, um ein Zurückgleiten zu verhindern. Es konnte dabei der Platz, an dem der Fremdkörper gelassen wurde, nicht genau bestimmt werden. Auch die Seite, ob linke oder rechte Lunge, wurde weitgehend dem Zufall überlassen. Das Einbringen eines solchen Fremdkörpers via Larynx stieß auf große Schwierigkeiten und gelang uns nur zweimal.

Die Versuchsdauer variierte zwischen 3 und 97 Tagen. Bei 8 Tieren wurde Kalium jodatum gespritzt; 4 davon starben nach einer Injektion von 3 ccm einer 1%igen Lösung bald darauf; die andern 4 erhielten jeden 2. Tag 0,5 ccm derselben Lösung. Wir wollten den Einfluß dieses starken Expectorans auf die Bildung der Ektasie prüfen. Es sei vorweggenommen, daß wir keinen Einfluß dieses Mittels auf die Formung von Br'ekt. finden konnten. Diese Versuche wurden deshalb nicht mehr fortgesetzt.

In einer 2. Reihe von Versuchen wurde auf derselben Seite, auf der der Fremdkörper sich befand, ein Kollaps der Lunge angestrebt. Dies geschah teils durch einen Pneumothorax, teils durch eine Paraffinplombe. Zu diesem Zweck wurden die Tiere durchleuchtet, und der Sitz des Corpus alienum konnte meistens mit Sicherheit festgestellt werden. Die Versuche, den Pneumothorax röntgenologisch zu verifizieren, mißlangen leider, da die Lunge keinen genügenden Schatten gibt. So war es nur möglich, den Pneumothorax qualitativ festzustellen, nicht quantitativ. Wir mußten daher von Beginn an erwarten, daß der Lungenkollaps nicht immer vollständig war. Selbst auf die Messung der Drucke mußte verzichtet werden, da die Tiere sehr unregelmäßig atmeten. Wir beschränkten uns darauf, einen eindeutigen Druckunterschied vor und nach dem Einbringen der Luft festzustellen. Wir spritzten 5 ccm Luft ein und füllten jeden 2. Tag dieselbe Menge nach. Es zeigte sich, daß schon einige Minuten nach dem Einbringen des Fremdkörpers eine Dilatation der Bronchi auftritt. Deshalb verzichteten wir am Schluß auf die röntgenologische Kontrolle der Fremdkörperlokalisation und brachten erst einen Pneumothorax auf der rechten Seite an, um dann den Fremdkörper in die rechte Lunge einzuführen, was viel leichter geht als links.

Das Einbringen der Paraffinplombe war wesentlich einfacher. Man muß nur die Menge Paraffin klein genug wählen und sehr vorsichtig spritzen, da sonst das hauchdünne Mediastinum verletzt wird. Wir verwendeten meist 1,5 ccm reines, flüssiges Paraffin.

Die Versuchsdauer schwankte für die Tiere mit Paraffinplombe zwischen mehreren Stunden und 93 Tagen, für die mit Pneumothorax zwischen 2 und 58 Tagen.

Die Lungen wurden nach dem Tode als Ganzes herausgenommen und in Formalin fixiert. Dann legten wir links und rechts ungefähr auf gleicher Höhe Transversalschnitte, um das Lumen der Bronchi und ihren Inhalt makroskopisch zu beurteilen. Die histologischen Schnitte wurden stets so weit als möglich vom Fremdkörper gewählt, so daß es sich nicht um eine durch den Fremdkörper bedingte Dehnung, sondern wirklich um eine Ektasie des Bronchus handelt.

Resultate.

Von den 21 Tieren, denen wir durch Tracheotomie einen Fremdkörper in die Lungen brachten, zeigten 17 mehr oder weniger ausgesprochene Br'ekt. und Emphysem.

Es ist uns nicht ganz klar geworden, warum die andern 4 Ratten keine Bronchuserweiterungen zeigten, waren doch bei ihnen dieselben Fremdkörper eingeführt worden. Die Dauer dieser negativen Versuche betrug 11—13 Tage. Die Dauer des Versuches spielt keine große Rolle; bereits nach wenigen Tagen kann starke Erweiterung aufgetreten sein. 9 Ratten wiesen eine deutliche Entzündung auf, während die andern, abgesehen vom normalen lymphatischen Apparat, kein Infiltrat der Bronchialwand und keinen Eiter sehen ließen.

Bei 11 Tieren legten wir eine gleichseitige Paraffinplombe an. Keines dieser Tiere zeigte Ektasie!

Von den 21 Ratten, bei denen ein gleichseitiger Pneumothorax angelegt war, fanden wir bei 6 mehr oder weniger stark dilatierte Bronchi und wechselnden Grad von Emphysem. Von diesen 6 Tieren waren 2, die eine starke bronchiale Entzündung mit Schleimproduktion aufwiesen. Das Parenchym war bei diesen Tieren nicht emphysematös, wohl aber entzündet.

Einige Protokolle von Versuchen sollen als typische Beispiele unsere Resultate beleuchten.

Tierversuch 4.

2.10.1951. In Chloroformnarkose wird unter sterilen Bedingungen ein metallener, massiver Fremdkörper von 1,8 mm. Durchmesser durch eine Tracheotomieöffnung in das Bronchialsystem einer weißen Ratte eingebracht. Keine röntgenologische Kontrolle. Das Tier wird sehr dyspnoisch, die Atmung beruhigt sich innerhalb einer halben Stunde wieder. In den folgenden Tagen und Wochen verhält sich das Tier vollkommen normal.

12. 11. 1951. Tier durch Chloroformnarkose getötet. Die Tracheotomie-wunde ist völlig geheilt. Bei Eröffnung des Thorax liegen die Lungen vollkommen frei mit glänzender Oberfläche. Sie sind von heller Farbe, die linke noch mehr als die rechte. In der Spitze des linken Lappens schimmern gelbweißliche, hirsekorngroße Bläschen durch. Die Lungen werden als Ganzes in Formalin fixiert. Bei der Präparation finden wir den Fremdkörper im linken Hauptbronchus, unterhalb der Bifurkation. Auf Schnitt sehen wir im linken Apex eine große, mit einer Wand bekleidete Höhle, die mit einer schleimigen Masse gefüllt ist. Der linke Bronchus ist distal gegen die Lungenbasis auch etwas erweitert. Die rechte Lunge weist normale Bronchi und normales Parenchym auf.

Mikroskopisch: Große Höhle im linken Apex, teilweise mit Flimmerepithel bekleidet. An andern Stellen fehlt das Epithel. Die Wand besteht aus einer stark gedehnten Muskellage, durchsetzt mit Bindegewebe und stark infiltriert mit Lymphocyten. Peribronchial keine Reaktion. Das Lumen enthält eitrigen Schleim mit Leukocyten. Das Parenchym rund um den Bronchus ist sehr emphysematös, und die Alveolen sind konzentrisch um die Ektasie gedehnt, als ob eine Kraft von innen her den Bronchus erweitert habe. Zwischen einem andern, weitgehend normalen Bronchus und einem Ast der A. pulmonalis sehen wir recht gut umschriebene Lymphocytenhaufen. Auch die kleinen Bronchi zeigen dieselben Infiltrate in der Wand, die die Muskelschicht nicht mehr sehen lassen. Die Aa. bronchiales zeigen, soweit zu beurteilen, normalen Aspekt. Auf der rechten Seite sind Bronchus und Parenchym normal.

Tierversuch 22.

6. 11. 1951. In Äthernarkose wird durch eine Tracheotomieöffnung unter sterilen Bedingungen ein Fremdkörper von 2 mm Durchmesser, der in der Mitte eine kleine Öffnung hat, nahe ins Bronchialsystem einer weißen Ratte eingebracht. Nach einer kurzen Periode von Dyspnoe beruhigt sich das Tier wieder.

22. 11. 1951. Tier spontan gestorben. Die Operationswunde ist noch nicht geschlossen, doch völlig frei von Entzündung. Die Lungen liegen frei. Der Fremdkörper sitzt in der Trachea, Proximal davon zwischen den Widerhäkchen etwas Schleim. Die Bronchi beider Lungen sind deutlich erweitert, sie enthalten praktisch keinen Schleim. Das Parenchym ist sehr hell und gut durchlüftet auf beiden Seiten.

Mikroskopisch: Deutliche Erweiterung des rechten Hauptbronchus mit Verstreichen der Schleimhautfalten. Das Flimmerepithel ist erhalten. An zwei Stellen in der Nähe der großen Gefäße Lymphocytenhaufen in der Wand. Muskelschicht gedehnt, kein Infiltrat. Die elastische Struktur ist intakt mit Ausnahme der Stellen mit den Lymphocytenherden. Auch die peripheren Bronchi sind stark erweitert bei völlig intakter Bronchialwand. Das Parenchym ist unregelmäßig emphysematös. Die linke Seite zeigt dasselbe Bild. Der Hauptbronchus ist etwas weniger stark erweitert.

Tierversuch 23.

15. 11. 1951. Unter sterilen Bedingungen wird durch eine Tracheotomieöffnung in das Bronchialsystem einer weißen Ratte ein metallener Fremdkörper von 1,8 mm Durchmesser eingebracht. Darauf wird 0,5 ccm 1%iges Kalium jo-

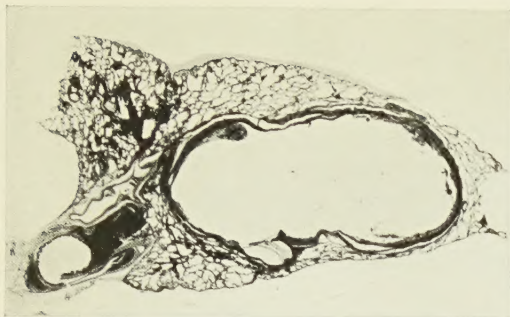


Abb. 1.



Abb. 2.

Abb. 1. *Tierversuch 4*. Dauer 41 Tage. Enorme Br'ekt, im linken Oberlappen, mit Schleim gefüllt. Das umliegende Parenchym ist stark emphysematös und konzentrisch gedehnt. Detaillierte Beschreibung siehe Text.

Abb. 2. *Tierversuch 23*. Dauer 28 Tage. Br'ekt. der linken Lunge. Fehlen von Entzündung; Schleimhaut intakt, mit Flimmerepithel. Bei der A. pulmonalis ein Lymphocyteninfiltrat in der Bronchuswand. Das Parenchym zeigt stellenweise erweiterte Alveolen. Detaillierte Beschreibung siehe Text.

datum subcutan gespritzt. Nach kurzer Dyspnoe erholt sich das Tier gut. Es erhält jeden 2. Tag 0,5 ccm der gleichen Kalium-jodatium-Lösung gespritzt.

17. 12. 1951. Tier stirbt spontan. Wunde am Hals gut geheilt. Bei der Sektion werden freie Lungen gefunden, äußerlich von normalem Aspekt. Die linke ist etwas mehr gebläht und blasser als die rechte. Der Fremdkörper befindet sich im linken Bronchus. Dieser ist völlig frei von Schleim, doch deutlich erweitert. Das Parenchym ist gut lufthaltig. Die rechte Seite zeigt normales Bild für Bronchi und Parenchym.

Mikroskopisch: Linker Hauptbronchus weit mit verstrichenen Schleimhautfalten. Flimmerepithel durchgehend intakt. In der Bronchialwand an einer Stelle ein Lymphocyteninfiltrat, nahe bei der A. pulmonalis. Hier ist die Muscularis nicht deutlich zu sehen. Sonst ist sie völlig frei von Infiltrat, gedehnt. Die elastische Struktur ist auch gut erhalten. Die Aa. bronchiales zeigen keine Besonderheiten. Das Parenchym ist gut durchlüftet, an einigen Stellen neigt es zu Erweiterung der Alveolen. Die rechte Seite ist auch mikroskopisch normal.

Tierversuch 25.

15. 11. 1951. Unter sterilen Bedingungen wird durch eine Tracheotomieöffnung ein Fremdkörper von 2 mm Durchmesser ziemlich tief ins Bronchialsystem einer weißen Ratte eingebracht. Nach kurzer Periode von Dyspnoe erholt sich das Tier gut.

24. 1. 1952. Tier durch Äthernarkose getötet. Geheilte Tracheotomiewunde. Die Lungen liegen frei mit glänzender Oberfläche. Der rechte Unterlappen ist deutlich viel heller und mehr gebläht als der Rest der Lunge. Beim Präparieren finden wir den Fremdkörper im rechten Unterlappenbronchus. Dieser ist mäßig, doch deutlich erweitert, ohne eine Spur von Schleim zu enthalten. Die andern Lappen der rechten Lunge und die linke Lunge haben normale Bronchi.

Mikroskopisch: Der deutlich erweiterte Bronchus des rechten Unterlappens ist mit intaktem Flimmerepithel bekleidet. Die Schleimhautfalten sind verstrichen. In der Muscularis sieht man ein Lymphocytenhäufchen in der Nähe der A. pulmonalis. Sonst frei von Infiltrat. Die Aa. bronchiales weisen dicke, muskulöse Wände auf. Das umgebende Parenchym ist unregelmäßig emphysematös. Die andern Lappen der rechten Lunge sind o. B. Auch die linke Lunge bietet normales Bild; der lymphatische Apparat ihres Hauptbronchus ist sehr stark ausgebildet.

Beim folgenden Versuch wurde eine Paraffinplombe auf der Seite des Fremdkörpers angelegt.

Tierversuch 62.

17. 3. 1952. Unter sterilen Bedingungen wird bei einer weißen Ratte in Urethan-Äther-Narkose durch eine Tracheotomieöffnung ein Fremdkörper von 1,8 mm Durchmesser in die linke Lunge eingebracht. Die Lokalisation wird röntgenologisch verifiziert. Nun wird vorsichtig 1,5 ccm reines, flüssiges Paraffin in die linke Pleurahöhle gespritzt. Das Tier ist mäßig dyspnoisch, bleibt bis zum folgenden Tag unter dem Einfluß der Narkose. Es erholt sich sehr gut.

19. 5. 1952. Tier in Äthernarkose getötet. Die Halswunde ist gut geheilt. Bei Eröffnung des Thorax stößt man auf ein stark verdicktes Mediastinum. Auch das Pericard ist dick und rauh. Die linke Lunge ist umgeben von einer dicken Schwarte gelben, organisierten Fibrins; sie ist allseitig mit der parietalen Pleura, die ebenfalls stark reagiert hat, verwachsen, und man muß sie scharf herauslösen. Die rechte Lunge ist vollkommen frei. Sie scheint normal durchlüftet zu sein. Auf Schnitt finden wir den Fremdkörper im linken Hauptbronchus. Dieser ist eher eng. Das Parenchym ist sehr dunkel und scheint nicht mehr viel Luft zu enthalten. Die rechte Lunge sieht auf Schnitt normal aus.

Mikroskopisch: Die linke Pleura ist riesig verdickt und besteht aus lockerem Bindegewebe mit Fettvakuolen. Die Lunge ist stark atelektatisch, frei von Entzündung. Der Hauptbronchus weist normales Lumen auf; die Mucosa liegt in hohen Falten. Die Wand des Bronchus ist völlig intakt, an einer Stelle eine umschriebene Lymphocytenansammlung. Die Aa. bronchiales sehen normal aus. Die rechte Lunge o. B.

Nun noch zwei Beispiele mit gleichseitigem Pneumothorax.

Tierversuch 77.

1. 4. 1952. In Urethannarkose wird unter sterilen Bedingungen ein Fremdkörper durch eine Tracheotomieöffnung in die linke Lunge einer weißen Ratte eingeführt und seine Lokalisation röntgenologisch bestätigt. Dann wird 5 ccm Luft in die linke Pleurahöhle eingeblasen. Am Manometer ist ein deutlich positiver Druck zu sehen. Das Tier ist stark dyspnoisch und atmet unregelmäßig. Es erholt sich aber rasch. Jeden 2. Tag werden 5 ccm Luft nachgefüllt.

8. 5. 1952. Tier in Äthernarkose getötet. Die Halswunde ist geheilt. Bei Eröffnen der Brusthöhle freie, kleine Lungen. Die linke weist die gleiche Farbe auf wie die rechte. Auf Schnitt findet man den Fremdkörper im linken Hauptbronchus. Er wird extrahiert. Es bietet sich ein auffälliges Bild. Der Bronchus ist lokal am Ort des Fremdkörpers dilatiert, verengt sich aber unmittelbar darunter wieder. Der Bronchus ist frei von Schleim. Die rechte Lunge zeigt makroskopisch normale Bronchi.

Mikroskopisch: Auf der Höhe des Fremdkörpers ist der linke Bronchus erweitert. Teilweise ist sein Flimmerepithel noch erhalten, an andern Stellen ist es verlorengegangen. Die muskuläre Wand ist diffus durch Lymphocyten infiltriert. An einer Stelle wieder der lymphatische Apparat. Die Aa. bronchiales zeigen keine Abweichungen. Die kleinen Bronchi sind eng mit normal gefalteter Mucosa. Das Parenchym ist lufthaltend, ganz an der Peripherie kleine Zonen von Atelektase. Pleura o. B. Auf dem Schnitt, der direkt unter dem Fremdkörper gelegt wurde, ist das Bronchuslumen wieder viel enger. Die Schleimhaut mit normalem Epithel ist gefaltet. Die Muskelschicht ist frei von Infiltrat, abgesehen vom üblichen lymphatischen Apparat. Ein abzweigender kleiner Bronchus, der nach einem atelektatischen Gebiet führt, enthält etwas Eiter. Das Parenchym ist mit Ausnahme dieses atelektatischen Gebiets normal durchlüftet; kein Emphysem. Die rechte Lunge ist o. B.

Tierversuch 80.

3. 4. 1952. In Urethannarkose wird ein Fremdkörper unter sterilen Bedingungen durch eine Tracheotomieöffnung untief in die Luftwege einer weißen Ratte eingebracht. Röntgenologisch läßt sich der Sitz nicht mit Sicherheit feststellen. Es wird an der linken Seite ein Pneumothorax angelegt.

5. 4. 1952. Tier stirbt. Die Halswunde ist noch frisch, doch ungereizt. Die Lungen liegen beim Eröffnen des Thorax frei. Die linke Lunge ist sehr klein, dunkelblau und fest. Die rechte Lunge viel weniger. Der Fremdkörper wird genau in der Bifurkation zurückgefunden. Auf Schnitt ist der linke Hauptbronchus sehr eng, die Bronchi der rechten Lunge sind weiter als normal. Das Parenchym ist auf Schnitt beidseits sehr dunkel, links mehr als rechts.

Mikroskopisch: Links sind der Hauptbronchus und die peripheren Bronchi völlig kollabiert. Ihr lymphatischer Apparat ist deutlich zu sehen. Das Parenchym ist atelektatisch und sehr stark hyperämisch. Blut ist auch in die Alveolen ausgetreten. Keinerlei Entzündung. Rechts sind der Hauptbronchus und auch die kleineren Bronchi weit. Die Schleimhautfalten sind verstrichen, die Muskellage gedehnt, frei von Infiltrat. Der lymphatische Apparat ist auf dieser Seite viel schwächer ausgebildet als links. Die Aa. bronchiales sind weit und blutgefüllt. Das Parenchym ist auch stark bluthaltend, doch es ist viel besser durchlüftet als links und neigt an der Peripherie zu Emphysem.

Diskussion.

Bei der Betrachtung der Resultate fallen folgende Tatsachen besonders auf:

Mit großer Konstanz tritt distal des Fremdkörpers *Bronchiektasie* auf. Dies ist ein wenig erstaunlicher Befund, findet man doch dieselbe Erscheinung mannigfach in der Klinik und in Tierexperimenten, die in der Literatur beschrieben sind. Wichtig ist, daß die Bronchialwand immer mit Flimmerepithel bedeckt und daß ihre muskulös-elastische Wand meistens intakt ist.

Viel aufschlußreicher ist das *Emphysem*, das in fast allen Fällen mit der Br'ekt. gepaart geht und das monatelang bestehen

bleibt. Dabei fällt auf, wie bei starkem Emphysem und starker Ektasie die Alveolen konzentrisch um den Bronchus gedehnt werden, als ob dieser von innen heraus dilatiert werde und dadurch einen ringförmigen Zug ausübe. Wir haben denn auch ein sehr ähnliches, wenn auch weniger deutliches Bild erhalten, indem wir die Lungen einer normalen Ratte nach dem Tode unter ziemlich hohem Druck mit Formalin aufspritzten und dann die Trachea unterbanden.

Wir können bei unsern Versuchen mit Sicherheit die Entstehung des Emphysems durch Kollateralventilation ausschließen; diese kann nicht zustande kommen, wenn der Abschluß einen Lappenbronchus betrifft, was bei unsern Versuchen der Fall war. Wir müssen eine Ventilwirkung des Fremdkörpers annehmen, wie sie unter andern *Chevalier Jackson* für die humane Pathologie sicher nachgewiesen hat. *Lenggenhager* hat noch kürzlich die physikalische Basis des stenotischen Lungenemphysems beschrieben, wobei hervorgeht, daß es sich nicht um eine gewöhnliche Expirationserschwerung handelt, sondern um einen komplexen physikalischen Vorgang.

Die auffällige Kombination von Emphysem mit trockenen, entzündungsfreien Br'ekt. ließ uns vermuten, daß die beiden einen gemeinsamen Ursprung in der Ventilstenosewirkung des Fremdkörpers haben. War diese Annahme richtig, mußte das Ausschalten der stenosierten Lunge aus der Atmung die Entstehung von Ektasien verhindern. Wir verwendeten dazu, wie erwähnt, Paraffinplombe und Pneumothorax. Die Resultate mit der Plombe sind sehr sprechend. Wir haben in allen Fällen die Bildung von Br'ekt. verhindern können. Selbst bei Fällen, bei denen es nicht zu einer so vollständigen Kompressionsatelektase kam wie im Tierversuch 62, sondern die ein noch relativ gut durchlüftetes Parenchym (nie-mals Emphysem!) aufwiesen, war doch die Atmung so sehr behindert, daß sich keine Bronchus- und Alveolarerweiterungen bilden konnten. Die Resultate mit Pneumothorax sind zwar auch deutlich, wenn wir auch trotz der in die Pleurahöhle eingeblasenen Luft einige ausgesprochene Bronchiektasen mit Emphysem verzeichnen. Unwirksame Pneumothoraces sind ja auch aus der Klinik bekannt, und außerdem hatten wir weder röntgenologische noch manometrische Kontrolle über den Zustand des Kollapses, so daß bei dieser Gruppe die experimentelle Fehlerbreite viel größer sein mußte.

Der sterile metallene Fremdkörper konnte also keine vollständige Obstruktion des betreffenden Bronchus hervorrufen — wir haben kein einziges Mal eine Atelektase angetroffen, die wir nicht durch den Pneumothorax oder die Plombe von außen her verursacht hatten —, sondern er ließ trotz seiner relativen Größe im Vergleich zum Bronchus Luft vorbeistreichen. Dies ist auch nur möglich, weil er lokal sehr wenig Reaktion erzeugte dank seiner Sterilität und der chemischen Reizlosigkeit. Dies ist ein großer Unterschied zu den Erfahrungen der Klinik, wo meist eine Infektion dazukommt und das Bild beherrscht.

Die *Abwesenheit von Schleim* hinter der Stenose in einer ganzen Anzahl unserer Untersuchungen verdient auch besonders vermerkt zu werden. Ihm wird im allgemeinen eine große Rolle zugeschrieben. Wir haben tatsächlich auch feststellen können, daß in den erweiterten Bronchi, in denen es zu einer Infektion und damit zu verstärkter Sekretproduktion kam, die Ektasien besonders stark waren. Außerdem fanden wir in einem Fall, bei dem die Lunge durch den Pneumothorax an der Atmung verhindert war, auch deutliche Ektasie, bei wenig durchlüftetem Parenchym, aber mit starker Entzündung und Sekret. Dies spricht dafür, daß die übermäßige Schleimproduktion dilatierend wirken kann. Sie ist die Folge einer Entzündung. Wir haben aber deutliche Bronchiektasen gefunden ohne Schleim und ohne Entzündung! Dies kann nur erklärt werden auf die gleiche Weise wie das Emphysem durch die Ventilwirkung.

Eng damit verknüpft ist die Frage nach der *Entzündung*. Wir konnten feststellen, daß eine Ektasie zustande kommen kann ohne jede Entzündung. Damit bestätigen wir die Angaben *Fiorinis*. Natürlich kommt häufig eine Entzündung hinzu, doch ist diese sekundär. Wir glauben nicht an eine Virulenzsteigerung der intra-bronchialen Keime, wie sie *Weinberg* annimmt, sitzen doch nur wenige Erreger in der Lunge (Untersuchungen von *Quensel*). Außerdem ist die bakterizide Kapazität der Lunge sehr groß (*Paul*). Es handelt sich unserer Meinung nach um eine exogene Infektion bei oder nach dem Einbringen des Fremdkörpers.

Der *lymphatische Apparat* der Lunge ist bei Ratten stark ausgebildet. Unter andern weist auch *Verloop* in seiner Dissertation darauf hin. Die Bronchialwände sind fast ausnahmslos von ziemlich scharf umschriebenen Lymphocytenansammlungen durchsetzt, vor allem in der Nachbarschaft der A. pulmonalis. Ihre

Ausbreitung ist sehr verschieden: vor allem im Winter soll sie sehr stark sein. Wir haben in keinem Fall feststellen können, daß diese lokalisierten Lymphocyteninfiltrate die Bronchialwand schwächen, wie das von Entzündungsinfiltraten allgemein angenommen wird. Jedenfalls kam es nirgends zu einer unregelmäßigen Ektasie an dieser Stelle.

Der Zustand der Arterien hat in vielen Präparaten unsere Aufmerksamkeit erregt. Teils zeigten sie zwar normales Aussehen, manchmal waren sie jedoch sehr weit oder sehr kontrahiert. Dies gilt besonders für die Aa. bronchiales. Solche gehäufte Beobachtungen lassen die Vermutung aufkommen, daß starke neurovegetative Reize eine Rolle spielen im Sinn, wie sie *Delarue* postuliert. Thrombosen der Aa. bronchiales, wie sie *Reynault* beim Menschen beschreibt, haben wir allerdings nicht angetroffen. Der nervöse Einfluß auf die Bronchi konnte mit unserer Versuchsanordnung auch nicht geprüft werden, so daß es sich nur um eine Hypothese handeln kann. Jedenfalls ist die nervöse Versorgung der Bronchialarterien bei Ratten sehr reichlich und bekleidet diese bis in die feinsten Verzweigungen (*Verloop*). Es wäre vermessen, aus diesen Experimenten ohne weiteres Schlüsse für die Klinik zu ziehen. Ganz ohne Zweifel stellt sich dort das Problem viel komplizierter. Der Einfluß des chronischen Infektes ohne Stenose, wie er bei gewissen chronischen Bronchitiden vorkommt und ein histologisches Bild gibt von «Bronchiektasie ohne Bronchuserweiterung», sei nur ein Beispiel dafür, daß wir mit unserer Versuchsanordnung allein einen Teil des Problems der Br'ekt.-Entstehung berührt haben.

Wir möchten unsere Schlußfolgerungen so formulieren:

1. Durch Einbringen eines sterilen, metallenen Fremdkörpers ins Bronchialsystem der weißen Ratte entstehen distal davon Bronchiektasen und Emphysem.
2. Die Erweiterung wird größtenteils hervorgerufen durch die Ventilstenose.
3. Die Dauer des Versuches spielt keine große Rolle. Deutliche Ektasien sind schon nach wenigen Tagen erkennbar.
4. Eine Entzündung kommt häufig hinzu, ist aber sekundär und nicht notwendig zur Entstehung der Bronchiektasen.
5. Durch Ausschaltung der betreffenden Lunge aus der Atmung kann die Bildung von Bronchiektasen verhindert werden.

6. Tritt Entzündung auf und damit vermehrte Sekretproduktion, wirkt auch diese dilatierend.

7. Ein wesentlicher Einfluß des neurovegetativen Systems scheint uns wahrscheinlich, konnte aber nicht experimentell nachgewiesen werden.

Zusammenfassung.

Bei weißen Ratten wurde ein steriler, metallener Fremdkörper in das Bronchialsystem eingeführt, mit oder ohne gleichseitigen Lungenkollaps durch Pneumothorax oder Paraffinplombe.

Dabei wurde bei den meisten Tieren distal des Fremdkörpers Bronchiektasie gefunden (zum Teil bereits nach wenigen Tagen) und ein Emphysem. Durch eine Paraffinplombe konnte die Ekta-sie in allen Fällen verhindert werden. Ein Pneumothorax wirkt prinzipiell gleich wie eine Plombe.

Manche Fälle von Br'ekt. waren völlig frei von Entzündung; ihr Lumen enthielt keinen Schleim. Es wird gefolgert, daß Bronchiektasen bei diesen Experimenten durch die Wirkung der Ventilstenosen entstehen.

Résumé.

L'introduction dans le système bronchique de rats blancs d'un corps étranger métallique stérile, accompagnée ou non d'un collapsus pulmonaire simultané par pneumothorax ou plombage à la paraffine, a été suivie chez la plupart des animaux de l'apparition de bronchectasies distales au corps étranger (souvent déjà après quelques jours) ainsi que d'un emphysème. Le plombage à la paraffine a dans tous les cas empêché la production d'ectasies. Le pneumothorax agit, en principe, comme le plombage.

Plusieurs cas de bronchectasies ne présentaient aucune trace d'inflammation et leur lumière ne contenait pas de mucosités. Les bronchectasies peuvent donc être considérées dans ces expériences comme la conséquence de la sténose des voies respiratoires.

Summary.

A sterile metallic foreign body was introduced into the bronchial tree of white rats, and at the same time collapse of the lung was induced in some of the animals by pneumothorax or paraffin plumbage.

In most of the animals emphysema and bronchiectasis developed (in some cases within a few days) distally to the foreign body, but their appearance was regularly prevented by paraffin plumbage or pneumothorax. In several experiments the enlarged bronchi were entirely devoid of signs of inflammation, and no mucus was found in their lumen. It is inferred that bronchiectasis in these experiments is directly induced by the valve stenosis effect of the foreign body.

Literatur.

Andrus: Amer. review of tbc. 36, 46 (1937). — *Anspach*: Amer. J. of Roentg. 41, 173 (1939). — *Biermer*: Virchows Archiv 19, 94, 241 (1860). — *Claisse*: Soc. biol. 26. Okt. 1895, 696. — *Chevalier Jackson*: Diseases of the chest 17, 125 (1950). — *Corrigan*: Zit. nach Biermer. — *Corryllos und Birnbaum*: Arch. int. med. 51, 290 (1933). — *Coulter*: Dis. of the chest 18, 146 (1950). — *Cruickshank*: J. of Path. a. Bact. 60, 520 (1948). — *Delarue*: Annales méd. 1946, 434. — *Dey*: Frankf. Zschr. f. Path. 1939. — *Duprez*: J. franç. de méd. et chirur. thorac. 1951, 442. — *Erb*: Arch. of path. 1933, 357. — *Fiorini*: Arch. di chirur. del torace 3/2, 163 (1948). — *Fleischner*: Amer. review of tbc. 42, 297 (1940). — *v. Goumoens*: Zit. nach Biermer. — *Huizinga*: Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1939, 2331; 1952, 488. — *Kartagener*: Schweiz. Zschr. f. Path. u. Bakt. 10, Suppl. 36 (1947). — *Lenggenhager*: Schweiz. med. Wschr. 20, 542 (1952). — *Lichtheim*: Arch. exp. Path. u. Pharm. 10, 54 (1879). — *Loeschcke*: Beitr. path. Anat. 68, 213 (1921). — *Lüchtrath*: Beitr. Klin. d. Tbc. 104/3, 260 (1950). — *Malloy*: New England j. of med. 237, 22 (1947). — *Moolten*: Arch. of path. 19, 825 (1935). — *Moore*: Surg., Gynol. a. Obst. 89/2, 145 (1949). — *Neyes*: Zbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 87, 321 (1951). — *Ochsner*: Amer. J. med. sci. 1930, 179. — *Orth*: Zit. nach Henke-Lubarsch. — *Paul*: Zschr. f. Infekt.kr.heiten 1902, 468. — *Quensel*: Zschr. f. Infekt.kr.heiten 1902, 5505. — *Reynaud*: Mém. académie royale de méd. 4, 117 (1835). — *Reynault*: Thèse, Paris 1945; Ann. de méd. 3, 469 (1946). — *Robinson*: Zit. nach Mallory. — *Tannenberg und Pinner*: J. thor. surg. 11, 571 (1942). — *Thirolloix und Debré*: Gaz. hôp. 1907, 483. — *Verloop*: Acta anat. VII, Fasc. 1/2 (1949). — *Warner*: Quart. J. med. 27, 583 (1934). — *Warner und Graham*: Arch. of int. med. 52, 888 (1933). — *Weinberg*: J. of thor. surg. 6, 4 (1937).

Curriculum vitae.

Ich wurde am 18. Oktober 1925 als Sohn des Dr. med. Eugen Wiesmann in Kleindietwil (Bern) geboren. Nach der Übersiedlung nach Teufen (Appenzell) besuchte ich dort die Primar- und Sekundarschule. Dann durchlief ich das Gymnasium in St. Gallen, das ich 1944 mit der Matura abschloß. Ich immatrikulierte mich an der Universität Basel und bestand dort 1945 das erste, 1947 das zweite Propädeutikum. Darauf folgte ich den klinischen Vorlesungen an der Universität Lausanne, mit Ausnahme des Sommersemesters 1949, das ich in Zürich absolvierte. Ich schloß das Studium mit dem Staatsexamen im Frühling 1951 ab. Darauf war ich während eines Jahres am Pathologischen Institut der Universität Utrecht (Holland) als Assistent tätig, wo diese Arbeit entstand.

